

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diltiwas Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 120 mg de diltiazem hidrocloreuro

Excipientes con efecto conocido:

Sacarosa 78,6 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de liberación prolongada.

Cápsulas de gelatina dura de cuerpo naranja opaco y tapa roja opaca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de la cardiopatía isquémica.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La distinta respuesta individual de cada paciente al tratamiento hace necesario ajustar la dosis a cada caso particular. Por este motivo, en algunos casos puede ser recomendable efectuar una titulación inicial de la dosis hasta alcanzar la dosis habitual recomendada.

Adultos:

La dosis habitual es de 1 cápsula de 120 mg cada 12 horas (240 mg al día), que podrá aumentarse a 360 mg (3 cápsulas) al día según criterio médico para obtener un control óptimo del paciente.

Pacientes ancianos:

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes ancianos. Los pacientes geriátricos son más susceptibles al efecto hipotensor de los antihipertensivos. Asimismo, en los ancianos, es menos acusado el metabolismo de primer paso hepático de diltiazem (ver sección 5.2). Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente anciano, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal:

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente con insuficiencia renal, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Diltiazem se metaboliza por el hígado (ver sección 5.2). Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente con insuficiencia hepática, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Diltiwas Retard en niños.

Forma de administración

Las cápsulas de Diltiwas Retard 120 mg se administran por vía oral y deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de líquido, sin triturarlas ni masticarlas, preferiblemente antes de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Diltiazem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Shock.
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).
- Enfermedad del nodo sinusal, excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento.
- Bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado sin marcapasos ventricular en funcionamiento.
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg)
- Bradicardia sintomática (habitualmente asociada a un ritmo cardíaco < 50 latidos/minuto).
- Insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%
- Administración concomitante con infusión de dantroleno debido al riesgo de fibrilación ventricular.
- Fibrilación auricular/flutter y presencia simultánea de un síndrome de WPW (Wolff-Parkinson-White).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado (ver sección 4.6).
- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al no haberse comparado el efecto terapéutico entre las distintas especialidades con diltiazem de liberación inmediata o modificada (retard) no se recomienda la sustitución de una por otra salvo expresa recomendación del médico prescriptor.

Conducción cardíaca: diltiazem prolonga los períodos refractarios del nodo AV sin prolongar significativamente el tiempo de recuperación sinusal, excepto en pacientes con enfermedad del nodo sinusal. En raras ocasiones este efecto puede dar lugar a bradicardia (especialmente en pacientes con enfermedad del nodo sinusal) o bloqueo AV de segundo o tercer grado. El uso concomitante de betabloqueantes o digitálicos puede dar lugar a efectos aditivos sobre la conducción cardíaca (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con diltiazem, se recomienda controlar regularmente el ritmo cardíaco, el cual no debe descender por debajo de 50 latidos/minuto.

Hipotensión: el descenso de la tensión arterial asociado al tratamiento con diltiazem puede dar lugar, en ocasiones, a hipotensión sintomática.

Disfunción hepática aguda: en raras ocasiones se han observado elevaciones significativas de enzimas como fosfatasa alcalina, láctico-deshidrogenasa (LDH), glutámico-oxalacético transaminasa (GOT), glutámico-pirúvico transaminasa (GPT), así como otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento.

Pruebas de laboratorio: diltiazem presenta un importante metabolismo hepático, excretándose por los riñones así como por la bilis. Al igual que con otros fármacos administrados durante períodos prolongados de tiempo, los parámetros de laboratorio deben controlarse de forma regular. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Generales: las alteraciones dermatológicas pueden ser transitorias y desaparecer a pesar de continuar el tratamiento con diltiazem. No obstante, también se han comunicado en raras ocasiones algunos casos de erupciones cutáneas que han progresado a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa (necrólisis epidérmica). Si una reacción dermatológica persiste, el fármaco deberá ser retirado (ver sección 4.8).

Anestesia: en caso de necesitar anestesia general, el anestesista deberá ser informado del tratamiento con diltiazem ya que pueden verse potenciados los efectos del anestésico, siendo necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante contraindicado:

El dantroleno (infusión): se observa fibrilación ventricular letal de forma regular en animales, cuando se administran de forma concomitante verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. La combinación de un antagonista del calcio y dantroleno es, por lo tanto, potencialmente peligrosa (ver sección 4.3).

El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional de la frecuencia cardíaca producido por diltiazem sobre ivabradina (ver sección 4.3).

Uso concomitante que requiere precaución:

Litio: riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por el litio.

Derivados de nitrato: aumento de los efectos hipotensores y desvanecimientos (efectos vasodilatadores aditivos): En todos los pacientes tratados con antagonistas del calcio, la prescripción de los derivados de nitrato sólo debe ser efectuada en dosis gradualmente crecientes.

Teofilina: aumento de los niveles de teofilina circulante.

Alfa-antagonistas: aumento de los efectos antihipertensivos: El tratamiento concomitante con los alfa-antagonistas puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de diltiazem con un alfa-antagonista debe ser considerada solamente con el control estricto de la presión arterial.

Amiodarona, digoxina: aumento del riesgo de bradicardia: Se debe tener precaución cuando éstos se combinan con diltiazem, particularmente en sujetos de edad avanzada y cuando se utilizan dosis altas.

Beta-bloqueantes: Posibilidad de alteraciones del ritmo (bradicardia pronunciada, paro sinusal), trastornos de la conducción sino-auricular y aurículo-ventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Dicha combinación sólo debe ser utilizada bajo una estrecha vigilancia clínica y del ECG, especialmente al principio del tratamiento.

Otros agentes antiarrítmicos: Dado que el diltiazem tiene propiedades antiarrítmicas, no se recomienda su prescripción concomitante con otros agentes antiarrítmicos (riesgo aditivo de aumento de efectos adversos cardíacos). Esta combinación sólo se debe utilizar bajo una estrecha vigilancia clínica y del ECG.

Carbamazepina: aumento en los niveles circulantes de carbamazepina: Se recomienda analizar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y ajustar la dosis si fuera necesario.

Rifampicina: riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de diltiazem después de iniciar el tratamiento con rifampicina: El paciente debe ser monitorizado cuidadosamente cuando se inicie o se suspenda el tratamiento con rifampicina.

Agentes Anti-H₂ (cimetidina, ranitidina): aumento de las concentraciones plasmáticas de diltiazem. Los pacientes que estén recibiendo en ese momento terapia con diltiazem deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se inicie o se suspenda el tratamiento con agentes anti-H₂. Puede ser necesario un ajuste de la dosis diaria de diltiazem.

Ciclosporina: aumento de los niveles circulantes de ciclosporina: Se recomienda que se reduzca la dosis de ciclosporina, se controle la función renal, se monitorizen los niveles de ciclosporina circulante y que la dosis se ajuste durante el tratamiento combinado y tras su interrupción.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, es necesario tener precaución y valorar cuidadosamente a los pacientes que reciben diltiazem de forma concomitante con otros agentes que se sabe que afectan la contractilidad y/o la conducción cardíaca, deberá realizarse bajo control médico y ajustando las dosis de forma progresiva (ver sección 4.4). Debe tenerse precaución cuando se administre diltiazem a enfermos polimedicados.

Diltiazem se metaboliza por la isoenzima CYP3A4. Se ha documentado un moderado aumento (menos de 2 veces) de la concentración de diltiazem en plasma en los casos de co-administración con un fuerte inhibidor de la CYP3A4. Diltiazem es también un inhibidor de la isoforma CYP3A4. La administración conjunta con otros sustratos de CYP3A4 puede dar como resultado un aumento en la concentración plasmática de cualquiera de los fármacos coadministrado. La administración conjunta de diltiazem con un inductor de CYP3A4 puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de diltiazem.

Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su vida media. Debe tenerse especial cuidado cuando se prescriban benzodiazepinas de acción corta metabolizadas por la vía de la CYP3A4 en pacientes tratados con diltiazem.

Corticoides (metilprednisolona): inhibición del metabolismo de la metilprednisolona (CYP3A4) e inhibición de la glicoproteína-P: El paciente debe ser monitorizado cuando se inicia el tratamiento con metilprednisolona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metilprednisolona.

Estatinas: diltiazem es un inhibidor de CYP3A4 y se ha demostrado que aumenta significativamente el AUC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiolisis debido a las estatinas metabolizadas por CYP3A4 pueden incrementarse con el uso concomitante de diltiazem. Cuando sea posible, debe utilizarse una estatina no metabolizada por CYP3A4 junto con diltiazem, de lo contrario se requiere una estrecha vigilancia de signos y síntomas de una toxicidad potencial de estatinas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios realizados en animales con diltiazem han mostrado efectos teratogénicos y embriotóxicos (ver sección 5.3). El fármaco cruza la barrera placentaria y se concentra en tejidos fetales, por lo cual su empleo está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con diltiazem. Si una paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

Diltiazem se excreta en la leche materna en bajas concentraciones. Diltiazem Retard está contraindicado durante la lactancia. Si el uso de diltiazem se considera imprescindible, debe utilizarse un método alternativo para la alimentación infantil.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de diltiazem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al inicio del tratamiento puede aparecer hipotensión provocando mareos y en algunos casos desmayos. Por tanto, es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducción de vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

4.8 Reacciones adversas

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA, con la siguiente convención de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy raras	No conocida
Trastornos cardiacos	Manifestacion es por vasodilatación (rubor, edema de miembros inferiores), bradicardia.	Hipotensión ortostática, palpitaciones.	Bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículo-ventricular, vasculitis, insuficiencia cardíaca congestiva.		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas		Dispepsia, dolor gástrico, estreñimiento, sequedad de boca		
Trastornos hepatobiliares			Elevaciones moderadas de las transaminasas hepáticas durante el período inicial del tratamiento		

			(generalmente transitorias). Hepatitis clínica (revierte tras discontinuar el tratamiento).		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema simple, urticaria u ocasionalmente eritema descamativo, con o sin fiebre, fotosensibilidad que desaparecen al suspender el tratamiento.	Eritema multiforme (incluyendo casos raros del Síndrome de Steven-Johnson) y/o dermatitis exfoliativa y dermatitis pustular exantemática generalizada aguda.	Necrólisis epidérmica tóxica.	Erupciones cutáneas tóxicas y dermatitis bullosa.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cefalea, malestar, vértigo, astenia.		Hiperplasia gingival, síntomas extrapiramidales y ginecomastia, (reversibles tras discontinuar el tratamiento).		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden implicar hipotensión pronunciada que puede dar lugar a un colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica y trastornos de la conducción aurículo-ventricular.

El tratamiento, en un entorno hospitalario, incluirá lavado gástrico y/o diuresis osmótica. Los trastornos de la conducción pueden ser tratados mediante la estimulación cardíaca temporal.

Tratamientos correctores propuestos: atropina, vasopresores, agentes inotrópicos, glucagón e infusión de gluconato de calcio.

Existen pocos datos acerca de la sobredosis con diltiazem. Dosis de 300 mg de diltiazem por vía oral han sido bien toleradas por voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda que debieran estar en observación en una unidad de cuidados coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. La mayoría de los pacientes con una sobredosis de diltiazem padecen una hipotensión durante las 8 horas posteriores a la ingesta, con bradicardia y bloqueo AV de primer hasta tercer grado pudiendo producirse un

paro cardiaco. Una complicación reconocida también es la hiperglucemia. La vida media de eliminación de diltiazem después de una sobredosis se estima aproximadamente alrededor de 5,5 -10,2 horas.

En caso de sobredosis o excesiva respuesta, se deben emplear medidas de soporte apropiadas junto a lavado gástrico y administrar carbón activo para reducir la absorción de diltiazem.

Las siguientes medidas deben ser tenidas en cuenta:

Bradicardia: administrar atropina (0,6 a 1,0 mg). Si no hay respuesta al bloqueo vagal se administrará isoproterenol con precaución.

Bloqueo A-V avanzado: tratamiento igual al de la bradicardia. Si el bloqueo se convierte en fijo se implantará un marcapasos.

Insuficiencia cardíaca: administrar agentes inotrópicos (isoproterenol, dopamina o dobutamina) y diuréticos.

Hipotensión: vasopresores (p.e. dopamina o levarterenol bitartrato).

El tratamiento concreto y las dosis dependerán de la severidad de la situación clínica y juicio del médico. Diltiazem no se elimina por diálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista del calcio: derivados de benzotiazepina.

Código ATC: C08DB01 - diltiazem

Diltiazem tiene acciones farmacológicas similares a otros calcio-antagonistas. La acción fisiológica principal de diltiazem es la inhibición del flujo de calcio extracelular a través de los canales lentos de calcio de las membranas de las células miocárdicas y las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, reduciendo la concentración de calcio intracelular, sin modificar su concentración sérica. Al inhibir este flujo, diltiazem inhibe los procesos de contractilidad del corazón y del sistema vascular, dilatando las arterias coronarias principales y las arterias sistémicas. Diltiazem posee también cierto efecto inhibitorio sobre el sistema de conducción cardíaco. Como consecuencia, puede aparecer frecuentemente bradicardia, prolongación del intervalo PR y bloqueo AV de primer grado, y raramente puede ocasionar un bloqueo de segundo o tercer grado. No se han observado cambios en los tiempos de conducción intra-auricular e intraventricular.

El efecto antianginoso de diltiazem es debido fundamentalmente a la mejora en el aporte de oxígeno al miocardio (por su efecto vasodilatador de las arterias coronarias) y en menor medida a la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno (por la disminución de la frecuencia y contractilidad cardíaca, y por consiguiente del gasto cardíaco). El efecto antihipertensivo de diltiazem se produce principalmente por relajación del músculo liso vascular y la disminución consecuente de las resistencias vasculares periféricas, sin producir generalmente taquicardia refleja. La magnitud de su efecto antihipertensivo es directamente proporcional al grado de hipertensión.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Aproximadamente un 90% de la dosis oral de diltiazem (como hidrocloreuro) se absorbe en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, sólo aproximadamente el 40 % de una dosis oral alcanza la circulación general como producto inalterado ya que diltiazem sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado.

La formulación de liberación prolongada de Diltiwas Retard 120 mg hace posible que la absorción del principio activo se lleve a cabo de una forma prolongada, proporcionando unas concentraciones plasmáticas estables durante el período comprendido entre 2 y 14 horas después de la dosis. Durante este período se alcanza la concentración plasmática máxima.

Distribución

La biodisponibilidad del diltiazem aumenta cuando se administra conjuntamente con alimentos.

Diltiazem se une a proteínas plasmáticas en una proporción del 80-85%. Esta unión no se ve alterada por las concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, ácido salicílico, propranolol o warfarina. Diltiazem (como hidrocloreto) es lipofílico y tiene un elevado volumen de distribución. El resultado habitual de los estudios se sitúa en el rango de 3-8 litros/kg.

Metabolismo o Biotransformación

Diltiazem (como hidrocloreto) se metaboliza extensamente en el hígado. El metabolito predominante es el N-monodesmetil diltiazem seguido cuantitativamente por el metabolito desacetil diltiazem (10-25%). La actividad farmacológica de los metabolitos N-monodesmetil diltiazem y desacetil diltiazem es del 20% y 25-50%, de la de diltiazem, respectivamente. Es esperable que la biotransformación de diltiazem esté disminuida en caso de alteración grave de la función hepática.

Eliminación

Diltiazem se excreta en forma de sus metabolitos (cerca del 25%) y en forma no metabolizada (cerca del 2-4%) por la orina mientras que el 60% se excreta por las heces. La vida media de eliminación es de 3,5 a 4,5 horas para la forma convencional y de 5 a 7 horas para las formas de liberación modificada (retard). Diltiazem se excreta en la leche materna, y la concentración es aproximadamente igual a la del suero. A pesar de que el período de la semivida de eliminación no cambia con la administración de dosis orales repetidas, diltiazem y también su metabolito desacetil diltiazem muestran una ligera acumulación en el plasma.

Diltiazem y su metabolitos son escasamente dializables.

Pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia hepática y renal

La disminución del metabolismo de primer paso en pacientes ancianos provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. La semivida de eliminación puede estar aumentada en pacientes ancianos, pero no se modifica en pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas de diltiazem también tienen una tendencia a ser más elevadas en caso de cirrosis hepática debido a la alteración del metabolismo oxidativo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda observada en estudios en animales (ratones, ratas y perros) con diltiazem clorhidrato por vía oral incluyó principalmente efectos sobre el hígado. Sin embargo, los efectos revirtieron al suspenderse la administración del fármaco.

Estudios en bacterias *in vitro* no han mostrado ningún tipo de mutagenicidad. En ratas y ratones que recibieron diltiazem, no se observó carcinogenicidad.

Los estudios de reproducción en ratas, macho y hembra, con diltiazem no han revelado deterioro de la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona
Almidón de maíz
Copolímero metacrilato de amonio
Sacarosa
Parafina
Talco

Excipientes de la cápsula de gelatina:

Óxido de hierro amarillo (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-173)
Indigo carmín (E-132)
Eritrosina (E-127)
Dióxido de titanio (E-171)
Gelatina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 40 cápsulas acondicionadas en blíster de PVC-aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma España, S.L
Avenida Diagonal, 490
08006 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.091

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/1993

Renovación: 10/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2017